

PCT

REC'D 20 FEB 2001

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire del95	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/EP00/00225	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/01/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 15/01/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07C311/58		
Déposant UNIVERSITE DE LIEGE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 4 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 26/06/2000	Date d'achèvement du présent rapport 14.02.01
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Butkowskyj-Walkiw, T N° de téléphone +49 89 2399 8594 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/EP00/00225

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17.)*) :

Description, pages:

2-33 version initiale

1,36 reçue(s) le 29/11/2000 avec la lettre du 28/11/2000

Revendications, N°:

1 (partie),2-7, version initiale
8 (partie)

1 (partie),8 (partie), reçue(s) le 29/11/2000 avec la lettre du 28/11/2000
9-11

Dessins, feuilles:

1/7-7/7 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/EP00/00225

- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
- ☒ les revendications n°s 11.

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 11 concernant l'application industrielle en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
voir feuille séparée
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/EP00/00225

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-11 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-11 Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10 Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III.

La présente Administration considère que l'objet de la revendication 11 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de cette revendication est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

V.

Les modifiées revendications 1-11 sont nouvelles (art. 33(2) PCT) au vu du document D1 (EP-A-0 044 807). Aucun de documents cités dans le rapport de la recherche ne décrit le présent sujet.

De plus, les revendications 1-11 pourraient être considérées comme inventives (art. 33(3) PCT) parce que l'objet de la présente demande, à savoir l'utilisation des dérivés de sulfonamides benzénique et leurs sel pour la fabrication de médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A_2 ainsi que comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane A_2 et des compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés, n'était suggéré par aucun document cité dans le rapport de la recherche.

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 10 et 11 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

VIII.

L'expression "par exemple" (revendication 10) n'est pas claire (art. 6 PCT).

THIS PAGE BLANK (USPIC)

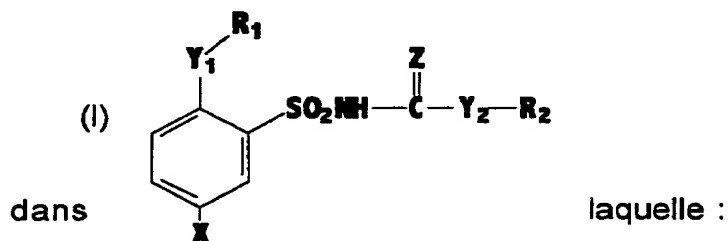
Dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs utilisations

5 Domaine technique

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques et à leurs sels non toxiques ainsi qu'à leurs utilisations thérapeutiques.

10 Exposé de l'invention

Les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques, suivant l'invention, sont représentés par la formule générale (I) :



20 X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y₁ représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y₂ représente un groupe -NH, ou de l'azote;

25 Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO₂; et

R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

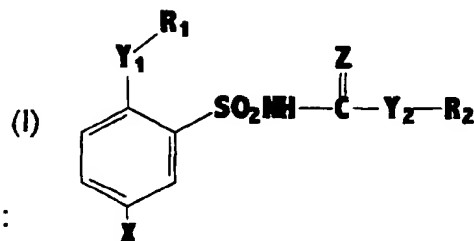
TABLEAU 1 (SUITE)

Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment (en%)
33	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	allyle	138-140	58,2
34	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	allyle	159-161	47,3
35	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	propyle	isopropyle	151-153	72,7
36	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	benzyle	isopropyle	149-151	62,8
37	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclopentyle	isopropyle	156-158	68,9
38	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	isopropyle	149-151	63,7
39	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyle	éthyle	162-164	62,4
40	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyle	cyclohexyle	172-174	38,3
41	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclooctyle	cyclohexyle	177-179	30,3
42	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	furfuryle	168-169	27,2
43	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	148-150	32,3
44	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	éthyle	154-155	60,8
46	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	caproyle	isopropyle	132-134	25,8
47	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	adamantyle	tert-butyle	169-171	54,3
48	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclododécyle	isopropyle	162-164	50,8

THIS PAGE BLANK (USPTO,

REVENDECATIONS

1.- Dérivé de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y₁ représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y₂ représente un groupe -NH, ou de l'azote ;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO₂;
et

R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R₁ et/ou R₂ forment avec Y₁ et/ou Y₂ un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé

à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, Y₁ représente un groupe amine secondaire (-NH-), Y₂ représente un groupe -NH, Z un oxygène, R₂, un isopropyle et R₁ un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phényle et

THIS PAGE BLANK (USPTO)

la N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée,
et

la N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

- 5 9.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de sulfonamide benzénique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8 en mélange avec un excipient pharmaceutique acceptable et éventuellement d'autres agents thérapeutiques.

- 10 10.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A₂, tel que, par exemple, celles aux niveaux cardio-vasculaire et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux.

- 15 11.- Utilisation d'un dérivé radiomarqué suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, comme liaison au récepteur du thromboxane A₂.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

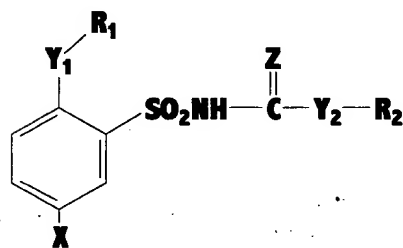
Benzene-sulphonamide derivatives and their uses**Technical domain**

5 This invention relates to new benzene-sulphonamide derivatives and to their non-toxic salts as well as to their therapeutic uses.

Disclosure of the invention

The new benzene-sulphonamide derivatives, according to the invention, are represented by the general formula (I) :

10



(I)

in which:

X represents a nitro, cyano, halogen group, eventually radioactive .

15 Y₁ represents a secondary or tertiary amino group, a sulphur or an oxygen;

Y₂ represents a nitrogen or a -NH group;

Z represents oxygen, sulphur, -N-CN or -CH-NO₂; and

20 R₁ and R₂, which can be identical or different, represent each independently a linear or ramified alkyl group, saturated or unsaturated with 2 to 12 carbon atoms, an alicyclic group, saturated or unsaturated with 3 to 12 carbon atoms, eventually radioactive, an aryl group, substituted or not by one or several alkyl groups in C₁-C₄, nitro, cyano, trifluoromethyl, carboxy and halogen, or an arylalkyl group,

25 or R₁ and/or R₂ form with Y₁ and/or Y₂ a 5 to 7 membered heterocyclic group, saturated or unsaturated chains.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TABLE 1

COMPOUND NUMBER	SYNTHESIS METHOD	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	YIELDING, (%)
1	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyl	isopropyl	153-155	74,6
2	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclopentyl	isopropyl	141-143	72,3
3	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-toluy	isopropyl	170-172	62,0
4	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclopentyl	cyclohexyl	172-174	51,5
5	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyl	cyclohexyl	179-181	58,7
6	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-toluy	cyclohexyl	175-177	33,7
7	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyl	isopropyl	168-170	32,2
8	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cycloheptyl	isopropyl	153-155	46,0
9	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclooctyl	isopropyl	148-150	36,2
10	1.6.2.	NO ₂	NH	NH	CH-NO ₂	m-toluy	cyclohexyl	176-178	46,5
11	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	m-toluy	isopropyl	134-136	60,8
12	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyl	isopropyl	146-148	66,5
13	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	isopropyl	149-151	70,1
14	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyl	isopropyl	140-142	34,4
15	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclooctyl	isopropyl	160-162	52,5
16	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyl	cyclohexyl	167-169	40,8

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TABLE 1 (following)

COMPOUND NUMBER	SYNTHESIS METHOD	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	YIELDING, (%)
17	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	cyclohexyl	181-183	50,2
18	1.5.2.	NO ₂	NH	---	N-CN	m-toluy	[homopiperidine]	161-163	5,4
19	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	m-toluy	tert-butyl	81-83	75,2
20	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	propyl	isopropyl	138-140	80,8
21	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	benzyl	isopropyl	144-146	74,3
22	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyl	cyclohexyl	174-176	48,8
23	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyl	cyclohexyl	150-152	45,4
24	2.4.	CN	NH	NH	O	m-toluy	isopropyl	133-135	28,3
25	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyl	tert-butyl	135-137	68,2
26	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyl	tert-butyl	136-138	61,3
27	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	ethyl	163-164	72,2
28	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyl	ethyl	153-155	74,3
29	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	tert-butyl	147-149	70,2
30	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-toluy	isopropyl	109-111	74,3
31	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	phenyl	allyl	150-152	53,2
32	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	allyl	152-154	56,3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TABLE 1 (following)

COMPOUND NUMBER	SYNTHESIS METHOD	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	YIELDING, (%)
33	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyl	allyl	138-140	58,2
34	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyl	allyl	159-161	47,3
35	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	propyl	isopropyl	151-153	72,7
36	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	benzyl	isopropyl	149-151	62,8
37	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclopentyl	isopropyl	156-158	68,9
38	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyl	isopropyl	149-151	63,7
39	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyl	ethyl	162-164	62,4
40	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyl	cyclohexyl	172-174	38,3
41	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclooctyl	cyclohexyl	177-179	30,3
42	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyl	furfuryl	168-169	27,2
43	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyl	isopropyl	148-150	32,3
44	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyl	ethyl	154-155	60,8
46	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	caproyl	isopropyl	132-134	25,8
47	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	adamantyl	tert-butyl	169-171	54,3
48	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclododecyl	isopropyl	162-164	50,8

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TABLE 1 (following)

COMPOUND NUMBER	SYNTHESIS METHOD	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	YIELDING, (%)
49	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,3-dimethylphenyl	isopropyl	146-148	28,3
50	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-toluy	isopropyl	132-134	70,8
51	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-toluy	tert-butyl	180-182	25,3
52	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-toluy	tert-butyl	90-92	71,4
53	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3-carboxyphenyl	isopropyl	167-169	24,2
54	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	norbornyl	isopropyl	177-179	48,3
55	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	norbornyl	tert-butyl	111-113	45,4
56	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	tert-butyl	isopropyl	165-167	58,3
57	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	hexyl	isopropyl	126-128	75,4
58	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	adamantyl	isopropyl	179-181	43,8
59	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	hexyl	tert-butyl	112-114	72,8
60	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	decyl	isopropyl	99-101	58,3
61	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	pentyl	138-140	60,2
62	1.3.	NO ₂	---	NH	O	[morpholine]	isopropyl	183-185	28,3
63	1.3.	NO ₂	---	NH	O	[morpholine]	tert-butyl	172-174	25,4
64	1.3.	NO ₂	---	NH	O	[homopiperidine]	isopropyl	110-112	22,1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TABLE 1 (following)

COMPOUND NUMBER	SYNTHESIS METHOD	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	YIELDING, (%)
65	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	phenyl	178-180	27,4
66	2.4.	CN	NH	NH	O	norbornyl	isopropyl	149-151	24,7
67	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-toluy	tert-butyl	126-128	64,3
68	3.6.	NO ₂	NH	NH	O	2-cyclohexenyl	isopropyl	156-158	23,8
69	3.6.	F	NH	NH	O	2-cyclohexenyl	isopropyl	127-129	12,8
70	3.6.	Cl	NH	NH	O	2-cyclohexenyl	isopropyl	132-134	15,3
71	3.6.	Br	NH	NH	O	2-cyclohexenyl	isopropyl	143-145	18,4
72	3.6.	I	NH	NH	O	2-cyclohexenyl	isopropyl	148-150	17,6
73	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,3-dimethylphenyl	tert-butyl	159-161	24,8
74	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyl	tert-butyl	192-194	35,8
75	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phenylthyl (rac.)	isopropyl	108-110	38,4
76	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phenylthyl (rac.)	tert-butyl	146-148	35,2
77	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phenylthyl (S)	isopropyl	108-110	28,3
78	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phenylthyl (S)	tert-butyl	113-115	25,4
79	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phenylthyl (R)	isopropyl	108-110	23,1
80	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phenylthyl (R)	tert-butyl	113-115	22,8

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TABLE 1 (following)

COMPOUND NUMBER	SYNTHESIS METHOD	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	YIELDING, (%)
81	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	propyl	137-139	78,8
82	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	butyl	158-160	72,1
83	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	hexyl	115-117	70,8
84	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	heptyl	117-119	76,3
85	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyl	octyl	93-95	65,4
86	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4,6-trimethylphenyl	isopropyl	170-172	20,8
87	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3,4-dimethylphenyl	isopropyl	149-151	35,4
88	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3,5-dimethylphenyl	isopropyl	147-149	18,8
89	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,5-dimethylphenyl	isopropyl	148-150	27,3
90	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4-dimethylphenyl	isopropyl	162-164	35,4
91	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,6-dimethylphenyl	isopropyl	148-150	20,2
92	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4,6-trimethylphenyl	pentyl	146-148	18,2
93	3.6.	I	NH	NH	O	2-cyclohexenyl	pentyl	148-150	14,3
94	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-toluy	pentyl	127-129	68,4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

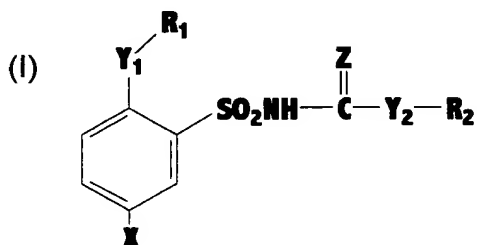
TABLE 1 (following)

COMPOUND NUMBER	SYNTHESIS METHOD	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	YIELDING, (%)
95	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-toluyI	pentyl	146-148	70,1
96	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	m-toluyI	pentyl	129-131	71,2
97	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyl	pentyl	144-146	27,8

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS

1.- Benzene-sulphonamide derivates having the general formula (I):



in which:

X represents a nitro, cyano, halogen group, eventually radioactive .

Y₁ represents a secondary or tertiary amino group, a sulphur or an oxygen

Y₂ represents a -NH group or a nitrogen;

Z represents oxygen, sulphur, -N-CN or -CH-NO₂; and

R₁ and R₂, which can be identical or different, represent each independently a linear or ramified alkyl group, saturated or unsaturated with 2 to 12 carbon atoms, an alicyclic group, saturated or unsaturated with 3 to 12 carbon atoms, eventually radioactive, an aryl group, substituted or not by one or several alkyl groups in C₁-C₄, nitro, cyano, trifluoromethyl, carboxy and halogen groups, or an arylalkyl group,

or R₁ and/or R₂ form with Y₁ and/or Y₂ a 5 to 7 membered heterocyclic group, saturated or unsaturated

with the exception of derivatives for which X is a nitro group, . Y₁ represents a secondary amine group (-NH-), Y₂ represents a -NH group, Z an oxygen, R₂, an isopropyl and R₁ an element selected in a group constituted of (m-toluy, phenyl and cyclooctyl) and with the exception of N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBeNZeNe)SULFONYL] N'-isopropyl urea. ;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2.- Derivate according to claim 1, characterized in that X represents nitro, cyano, bromo, iodine group.

3.- Derivate according to one or the other claims 1 and 2, characterized in that Y_1 represents a -NH group and Y_2 represents a -NH group or an oxygen atom.

4.- Derivate according to any of claims 1 to 3, characterized in that R_1 and R_2 represent each independently an ethyl, butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, decyl, amyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclododecyl, 2-cyclohexenyl, m-toluy, o-toluy, p-toluy, phenyl, allyl, adamantyl, norbornyl; caproyl, 3-carboxyphenyl, 2,3-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 3,4-dimethylphenyl, 3,5-dimethylphenyl, 2,4,6-trimethylphenyl, furfuryl, benzyl or 1-phenylthyl group.

5.- Derivate according to one or the other claims 1 and 2, characterized in that R_2 and Y_2 form a homopiperidin group.

6.- Derivate according to one or the other claims 1 and 2, characterized in that R_1 and Y_1 form a morpholin or homopiperidin group.

7.- Derivate according to any of claims 1 to 6, characterized in that it is constituted by a salt chosen into the group formed by sodium salts, the potassic salts and the amino acid salts such as lysine, arginine.

8.- Derivate according to any of claims 1 to 7, characterized in that it is chosen in a group having:

N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzene)sulfonyl]N'-tert-butyl urea,

N-cyano-N'-[(2-metatoluylamino-5-nitrobenzene)sulfonyl]homopiperidinoamidine,

N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzene)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourea,
and

N-[(cyclohexen-2-yl)-5-iodobenzene)sulfonyl]N'-pentyl urea.

9.- Pharmaceutical composition, characterized in that it includes a benzene sulphonamide derivate according to any of claims 1 to 8 in

THIS PAGE BLANK (USPTO)

mixture with an acceptable pharmaceutical excipient and eventually other therapeutic agents.

10.- Use of a derivate according to any of claims 1 to 8, for the production of a medicament for the treatment and/or the prevention of the illnesses involving the thromboxan A₂ , such as for cardio-vascular and blood , pulmonary, reproduction and renal use.

11.- Use of a radiolabelled derivate according to any of claims 1 to 8, as binding to thromboxan A₂ receptor.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07C 311/58, 311/51, 311/59, 311/60, 311/64, 317/36, 335/42, C07D 295/08, 295/21, 307/66, A61K 31/18, 31/64	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/42004 (43) Date de publication internationale: 20 juillet 2000 (20.07.00)
---	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP00/00225

(22) Date de dépôt international: 12 janvier 2000 (12.01.00)

(30) Données relatives à la priorité:
9900026 15 janvier 1999 (15.01.99) BE

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): UNIVERSITE DE LIEGE [BE/BE]; Place du 20 Aout, 7, B-4000 Liège (BE).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DELARGE, Jacques [BE/BE]; Heid Des Chenes 7, B-4140 Sprimont (BE). DOGNE, Jean-Michel [BE/BE]; Avenue de la Grande-Rotisse, 73, B-4030 Grivegnée (BE). MASEREEL, Bernard [BE/BE]; Rue Chalais 2, B-4530 Fize-Fontaine (BE).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

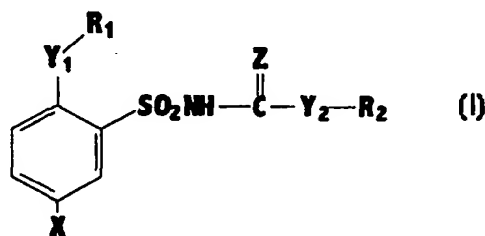
*Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

(54) Title: BENZENIC SULPHONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USES

(54) Titre: DERIVES DE SULFONAMIDES BENZENIQUES ET LEURS UTILISATIONS

(57) Abstract

The invention concerns benzenic sulphonamide derivatives corresponding to the general formula (I) wherein: the different symbols have different meanings, their optical isomers and the pharmaceutically acceptable salts of said derivatives, and their uses for making medicines as radiolabelled pharmacological tools of thromboxane A₂ receptors.



(57) Abrégé

Dérivés de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I): dans laquelle les différents symboles ont différentes significations, leurs isomères optiques et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, ainsi que leurs utilisations pour la fabrication de médicaments et comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane A₂.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

Dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs utilisations

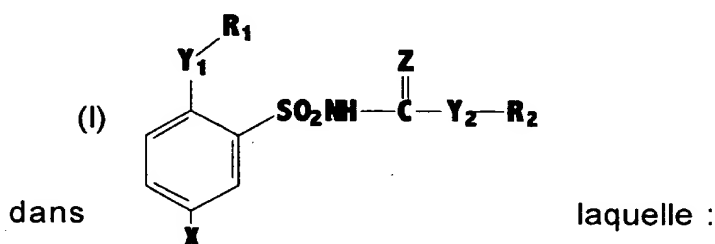
5 Domaine technique

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques et à leurs sels non toxiques ainsi qu'à leurs utilisations thérapeutiques.

10 Exposé de l'invention

Les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques, suivant l'invention, sont représentés par la formule générale (I) :

15



20 X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y1 représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y2 représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

25 Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO2; et

30 R1 et R2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R₁ et/ou R₂ forment avec Y₁ et/ou Y₂ un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé.

5 à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, Y₁ représente un groupe amine secondaire (-NH-), Y₂ représente un groupe -NH, Z un oxygène, R₂ un isopropyle et R₁ un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phényle et cyclooctyle) et à l'exception du N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBENZENE)SULFONYL] N'-ISOPROPYL UREE.

10 La présente invention se rapporte également aux isomères optiques des dérivés de sulfonamides benzéniques couverts par la formule (I) ou aux sels pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés

15 La présente invention se rapporte également aux sels de ces dérivés, couverts par la formule (I), par addition de bases non toxiques, par exemple aux sels sodiques et potassiques, aux sels avec un acide organique, comme un acide aminé tel que la lysine, l'arginine, par exemple.

20 Lorsque, dans la formule générale (I), on a un atome de carbone asymétrique (tel que par exemple dans le cas où R₁ et/ou R₂ représentent un groupe arylalkyle), l'invention se rapporte aussi bien aux isomères optiques purs qu'au mélange racémique.

25 Des classes préférées de composés suivant la formule (I) sont, notamment, celles dans laquelle le X représente un groupe nitro, cyano, bromo, iodo, Y₁ représente un groupe -NH, Y₂ représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène et R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un groupe éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle, amyle, cyclopropyle, 30 cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle, 2-cyclohexényle, *m*-toluyle, *o*-toluyle, *p*-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle, caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-dimé-

thylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phényléthyle.

Une autre classe préférée de ces composés est celle dans laquelle R_2 et Y_2 forment un groupe homopipéridino et celle dans laquelle R_1 et Y_1 forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

Encore une autre classe particulièrement intéressante est celle constituée par les dérivés radioactifs de l'invention, et notamment les dérivés dans lesquels X représente de l'iode radioactif, tel que le ^{126}I et ses isotopes radioactifs ^{125}I et ^{131}I , et ceux dans lesquels R_1 représente un groupe alicyclique saturé ou insaturé avec un hydrogène tritié en positions 2 et /ou 3 du cycle.

Comme on le verra ci-après d'une manière plus détaillée, les dérivés répondant à la formule (I) s'avèrent très utiles dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane A_2 à différents niveaux, et notamment dans les domaines cardiovasculaires et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux. Ils constituent également un excellent outil pharmacologique radiomarcué des récepteurs au thromboxane A_2 .

La présente invention concerne, par conséquent, également l'utilisation de ces dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs sels pour la fabrication de médicaments pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A_2 ainsi que comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane A_2 et des compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés, ces derniers ou leurs sels étant utilisés seuls ou en combinaison avec des excipients et/ou d'autres agents thérapeutiques ayant une activité similaire ou différente.

Les composés actifs de l'invention peuvent être administrés, suivant l'invention, sous forme d'une composition pharmaceutique, en association avec différents excipients pharmaceutiques et cela par voie orale, parentérale, rectale et topique.

Pour l'administration orale, on utilisera des dragées, granulés, tablettes, capsules, solutions, sirops, émulsions et

suspensions contenant des excipients ou additifs classiques en pharmacie clinique.

Par voie parentérale, les sels des produits actifs pourraient être administrés en solution aqueuse par exemple.

5 Pour l'administration par voie rectale, on utilisera des suppositoires et, par voie topique, des lotions, onguents, pommades, aérosols ou nébuliseurs.

Les produits actifs peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres produits actifs ayant une activité similaire ou
10 différente.

Parmi les composés qui donnent, au point de vue pharmaceutique, des résultats particulièrement intéressants, il y a lieu de retenir ceux dans la formule (I), dans laquelle X représente un groupe NO₂ ou iodo,

15 Y₁ représente un groupe aminé secondaire,

Y₂ représente un groupe -NH,

Z représente un groupe oxygène, soufre ou -N-CN,

et R₁ représente un groupe cyclohexyle, cycloheptyle ou cyclohexèn-2-yle, et

20 R₂ un groupe isopropyle, tert-butyle, pentyle ou homopipéridino,

et de citer tout particulièrement les composés :

N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-tert-butyl urée,

N-cyano-N'-[(2-métatoluylamino-5-

25 nitrobenzène)sulfonyl]homopipéridinoamidine,

N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée, et

N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

Meilleure manière de réaliser l'invention

30

On donne ci-après les définitions et explications relatives à la synthèse des dérivés de l'invention.

5 L'évolution de la plupart des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (C.C.M.). Les plaques sont constituées de feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice 60F₂₅₄ (Merck®). La plaque est examinée aux rayons ultraviolets à 254 ou 362 nm.

Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été réalisées et correspondent à la formule théorique (+/-0,4%). Les spectres IR et [¹H]-RMN sont en accord avec les formules proposées.

10 Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été déterminées sur un analyseur Carlo Erba EA 1108.

Les spectres infrarouges des différentes substances (1 mg) ont été enregistrés à l'aide d'un FT-IR Perkin-Elmer 1750 sous forme de pastilles de KBr (250 mg).

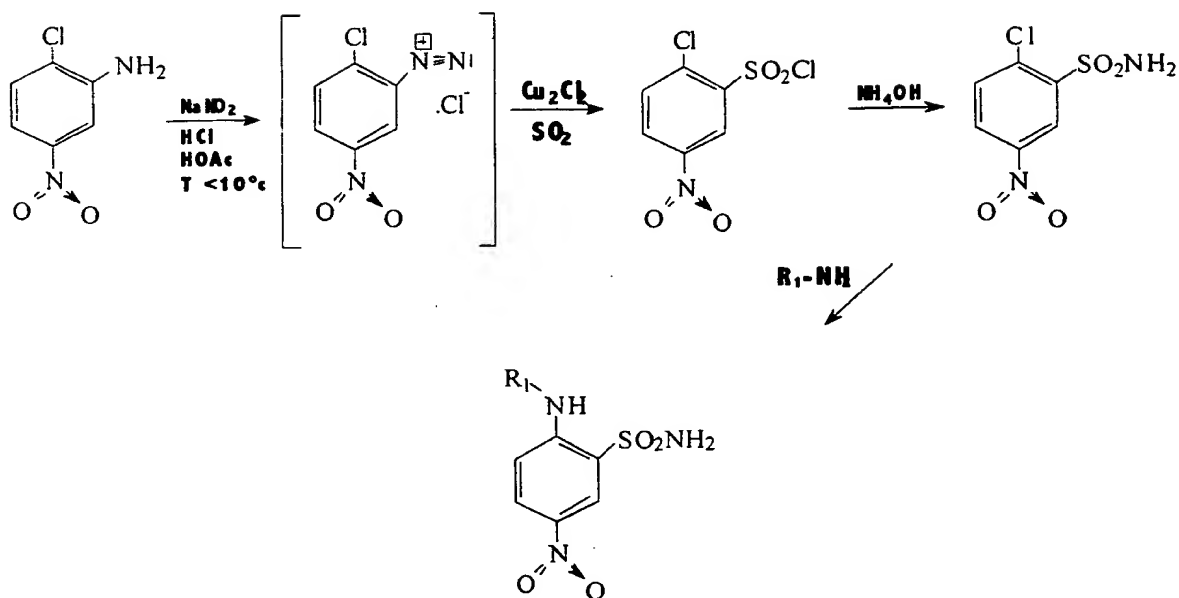
15 Après dissolution dans le DMSO deutérié, le spectre RMN-¹H des différentes molécules est enregistré sur un appareil Bruker 400.

Les points de fusion des molécules obtenues ont été déterminés sur un appareil Büchi-Tottoli.

20 Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus aisément de plusieurs manières différentes résumées dans les schémas de synthèse ci-après.

Schéma 1
Dérivés nitrobenzéniques

5



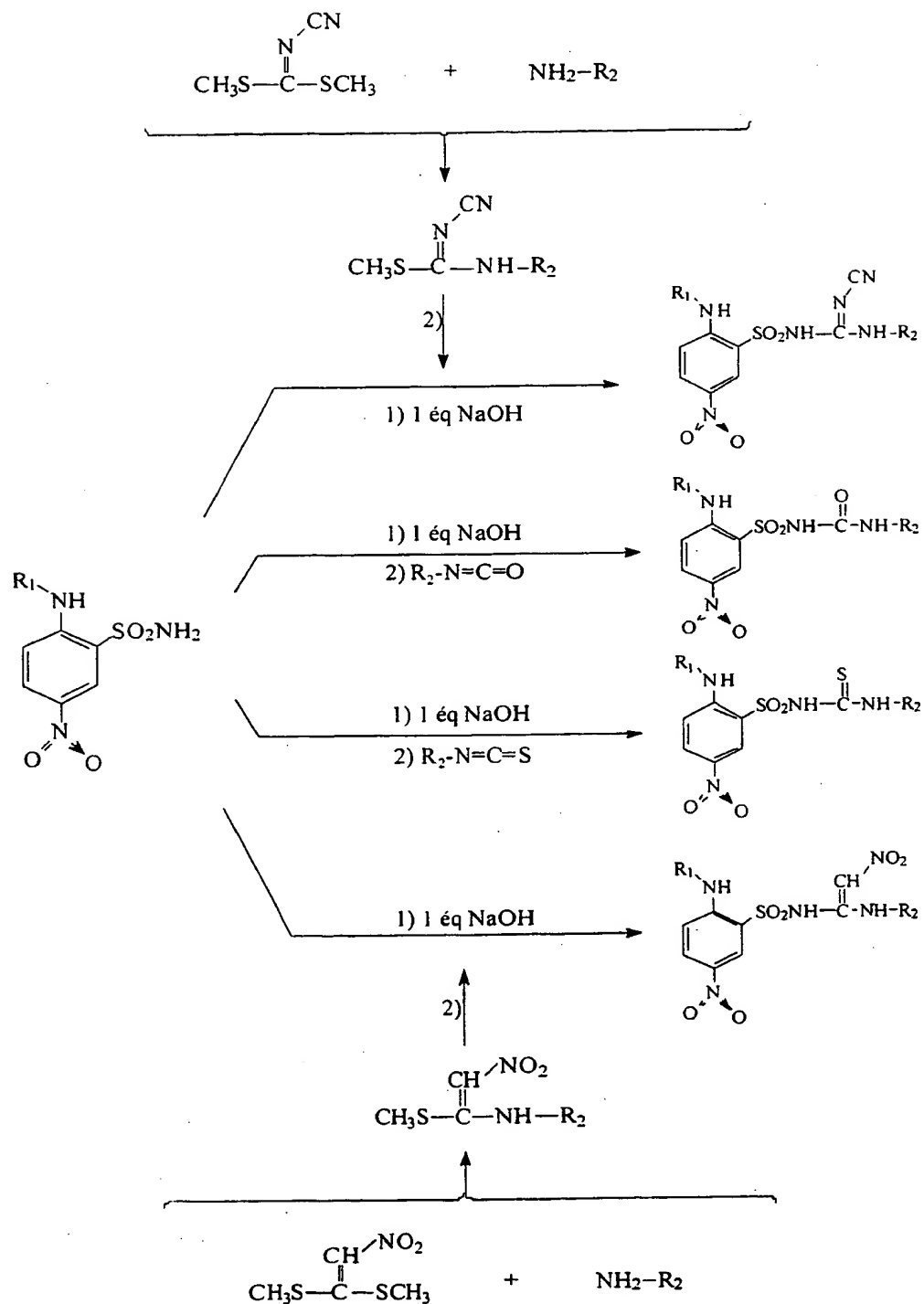
Sulfonylcyanoguanidines
Sulfonylnitroéthènes
Sulfonylurées
Sulfonylthiourées

10

La 2-chloro-5-nitroaniline est diazotée à une température comprise entre 0 et 10°C. Le sel de diazonium formé est substitué en présence de sels cuivreux (catalyseur) par de l'anhydride sulfureux pour générer le sulfochlorure qui en présence d'ammoniaque forme le 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide correspondant. Le chlore est ensuite substitué par une amine adéquate.

Les fonctions sulfonylurées, thiourées, cyanoguanidines et nitroéthènes adéquates s'obtiennent par condensation de réactifs choisis (isocyanates pour les sulfonylurées ou isothiocyanates pour les sulfonylthiourées) ou préparés [N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioate de S-méthyle pour les sulfonylcyanoguanidines et 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène pour les sulfonitroéthènes] sur le sel sodique de sulfonamide obtenu par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

Schéma 1 (suite)



1.1.) 2-Chloro-5-nitrobenzènesulfonamide

D'une part, on sature 160 ml d'acide acétique glacial en SO₂ durant 5 heures (solution A), d'autre part, 10 g de 2-chloro-5-nitroaniline sont dissous dans 40 ml d'acide chlorhydrique 12 N et 100 ml d'acide acétique glacial (solution B). Cette solution est refroidie jusqu'à atteindre une température voisine de 0 à -5°C. Enfin, on dissout 7 g de nitrite sodique dans 10 ml d'eau (solution C). La solution C est ajoutée goutte à goutte à la solution B pour former le sel de diazonium. La température doit être maintenue vers -5°C. 4 g de CuCl₂ sont dissous dans 10 ml d'eau (solution D). La solution D est ajoutée à la solution A et agitée 2 minutes. Un précipité de Cu₂Cl₂ apparaît. La solution de diazonium est ensuite ajoutée prudemment et sous agitation à cette suspension puis 180 g de glace sont additionnés au milieu réactionnel. Le précipité de chlorure de sulfonyle est recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau glacée et additionné sous agitation à une solution préalablement refroidie, constituée de 50 ml d'ammoniaque concentré et de 100 ml d'eau. Après filtration, le filtrat est clarifié au charbon, puis concentré sous pression réduite. Le pH est ajusté à 5-6 par de l'acide chlorhydrique 10 N. Après refroidissement, le sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%.

Point de fusion : 178°C

Poids moléculaire : 236,62 (C₆H₅ClN₂O₄S)

1.2.) 2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonamides

10 g de 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide préparé en 1.1.) sont mis en solution dans 50 ml de 3-chlorotoluène avec 15 ml d'amine. On chauffe environ 3 heures à reflux, sous azote. La réaction est suivie par chromatographie en couche mince. Au terme, la solution est filtrée à chaud, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de soude à 2% et purifiée au charbon. On amène à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. La suspension est extraite trois

fois par 100 ml d'éther diéthylique. L'éther est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de soude à 2%, puis clarifié au charbon et amené à pH 7,5-8 par de l'acide chlorhydrique 5N.

5 Le précipité de 2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène-sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé et recristallisé dans le méthanol.

1.3.) Sulfonylurées

N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl) urées

10 On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole d'isocyanate adéquat. Pour les isocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour
15 les isocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml
20 d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylurée qui précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé dans l'alcool dilué.

25 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° s 1; 2; 13; 17; 19; 20; 21; 22; 23; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34;
44; 46; 47; 48; 49; 50; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65;
67; 73; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92;
94; 95; 96.

30

1.4.) Sulfonylthiourées

N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl) thiourées

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole d'isothiocyanate adéquat. Pour les isothiocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour les isothiocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisothiocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylthiourée qui précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé dans l'alcool dilué.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° s 11; 12; 14; 15; 16; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 50.

1.5.) Sulfonylcyanoguanidines

1.5.1.) N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioates de S-méthyle

On fait réagir 0,05 mole de N-cyanodithioiminocarbonate de diméthyle avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et le précipité recueilli sur filtre, puis recristallisé dans le méthanol bouillant.

1.5.2.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl
cyanoguanidines

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on
5 ajoute 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise
sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le
résidu (sulfonamide) est solubilisé dans un mélange constitué de
3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de
0,015 mole de N-cyano-N'-alkylcarbamidométhioate de S-méthyle
10 adéquat préparé en 1.5.1.). Cette solution est portée à reflux sous
agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie
sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée
sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette
solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée
15 au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide
chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.
Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7.

20 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° s 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 18; 51; 74.

1.6.) Sulfonylnitroéthènes

1.6.1.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylènes

25 On fait réagir 0,05 mole de 1,1'-bis(méthylthio)-2-
nitroéthylène avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol.
Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les
amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La
progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche
30 mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et additionnée
de 30 ml d'eau. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, puis
recristallisé dans le méthanol bouillant.

C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE 40/60 12.

1.6.2.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-[2-alkyl (ou aryl)amino-5'-nitrobenzène-sulfonamido]-2-nitroéthylènes

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on ajoute 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le résidu (sulfonamidate) est solubilisé dans un mélange constitué de 3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de 0,015 mole de 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène adéquat préparé en 1.6.1). Cette solution est portée à reflux sous agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE 40/60 12.

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° 10.

1.7.) Sulfonylcarbammates

2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonylcarbammates d'éthyle

On met en solution 0,01 mole de sulfonamide préparé en 1.2.) dans 10 ml de pyridine anhydre. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte un large excès (10 ml) de chloroformiate d'éthyle. L'évolution de la synthèse est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, environ 15 minutes après avoir ajouté le chloroformiate, la solution est évaporée sous pression réduite et le résidu repris par 100 ml de soude à 2%. Après deux extractions par 150 ml d'éther diéthylique, la solution alcaline est clarifiée au charbon puis neutralisée

à pH 6,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le carbamate précipité est recueilli, lavé à l'eau et séché sous vide.

Rendement : 75%-88%

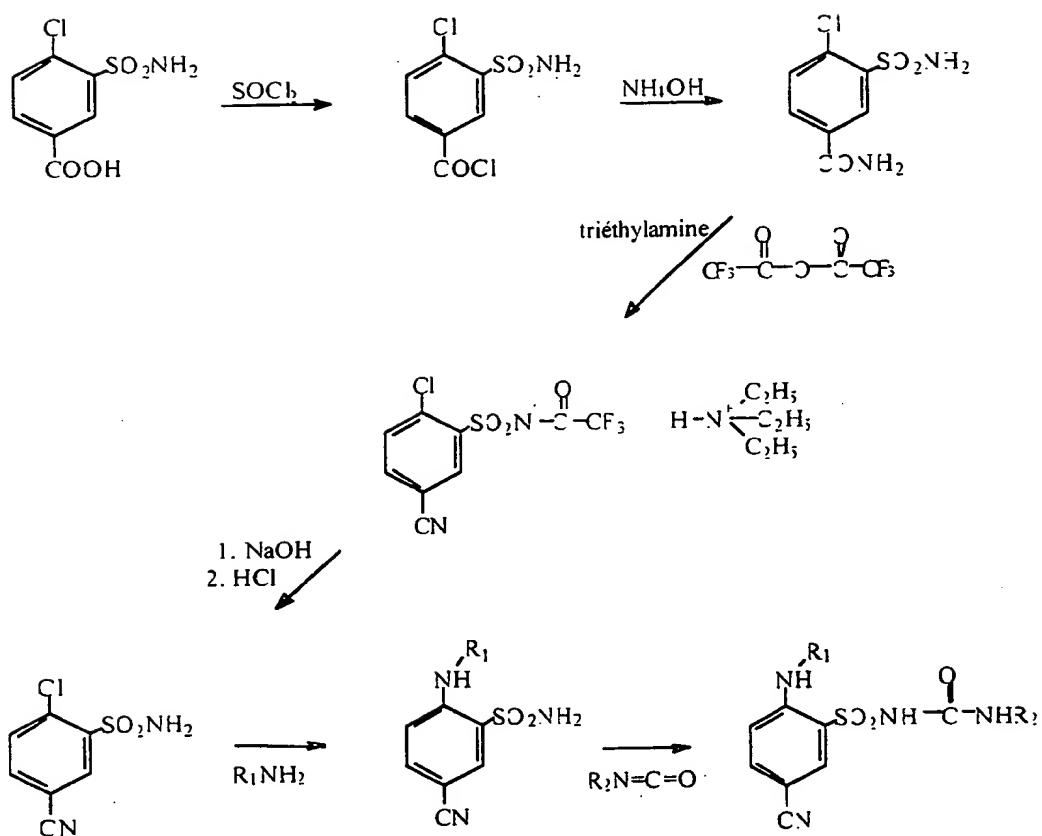
C.C.M. : acétate d'éthyle, méthanol et triéthylamine 18/2/1.

5

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :
n° 45.

Schéma 2
Dérivés de benzonitriles

5



L'acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque est mis en réaction avec le chlorure de thionyle pour former le chlorure d'acide qui, en présence d'ammoniaque, génère le carboxamide correspondant. Ce dernier est déshydraté en présence d'anhydride trifluoroacétique. Le sulfonamide acylé lors de cette réaction est hydrolysé en présence d'exactly 2,5 équivalents de soude. Le sulfonamide est ensuite régénéré à pH acide. Le chlore est alors substitué par une amine adéquate. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude. La fonction carboxylique est ensuite régénérée par hydrolyse alcaline du benzonitrile.

2.1.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzèncarboxamide

On fait réagir 0,01 mole d'acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque avec 25 ml de chlorure de thionyle. Cette solution est portée à reflux pendant 3 heures. Au terme, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis additionné de 10 ml de dioxane. Cette solution est ajoutée sous agitation à une solution préalablement refroidie constituée de 25 ml d'ammoniaque concentré et de 50 ml d'eau. L'excès d'ammoniaque est éliminé sous pression réduite. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%

Point de fusion : 220-222°C

Poids moléculaire : 234,656 (C₇H₇ClN₂O₃S).

C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique
5 gouttes.

2.2.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzonitrile

On ajoute à 0,01 mole de 4-chloro-3-sulfamoylbenzèncarboxamide 80 ml de tétrahydrofurane anhydre. Cette suspension est refroidie à 0°C puis additionnée successivement de 0,045 mole de

triéthylamine et de 0,02 mole d'anhydride trifluoracétique. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est concentré sous dépression. Le résidu est repris par de l'eau, filtré et lavé. Le produit obtenu est mis

5 en réaction avec 2.5 équivalents d'une solution de soude 2N pendant maximum 30 minutes. La solution est ensuite amenée à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est ensuite recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 70-80%

10 Point de fusion : 199-201°C

Poids moléculaire : 216,64 ($C_7H_5ClN_2O_2S$).

Analyse élémentaire : trouvée : +/- 0,4% de calculée.

C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique
5 gouttes.

15

2.3.) 4-Alkyl (ou aryl)amino-3-sulfamoylbenzonitriles

On procède comme en 1.2.) en utilisant le 4-chloro-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

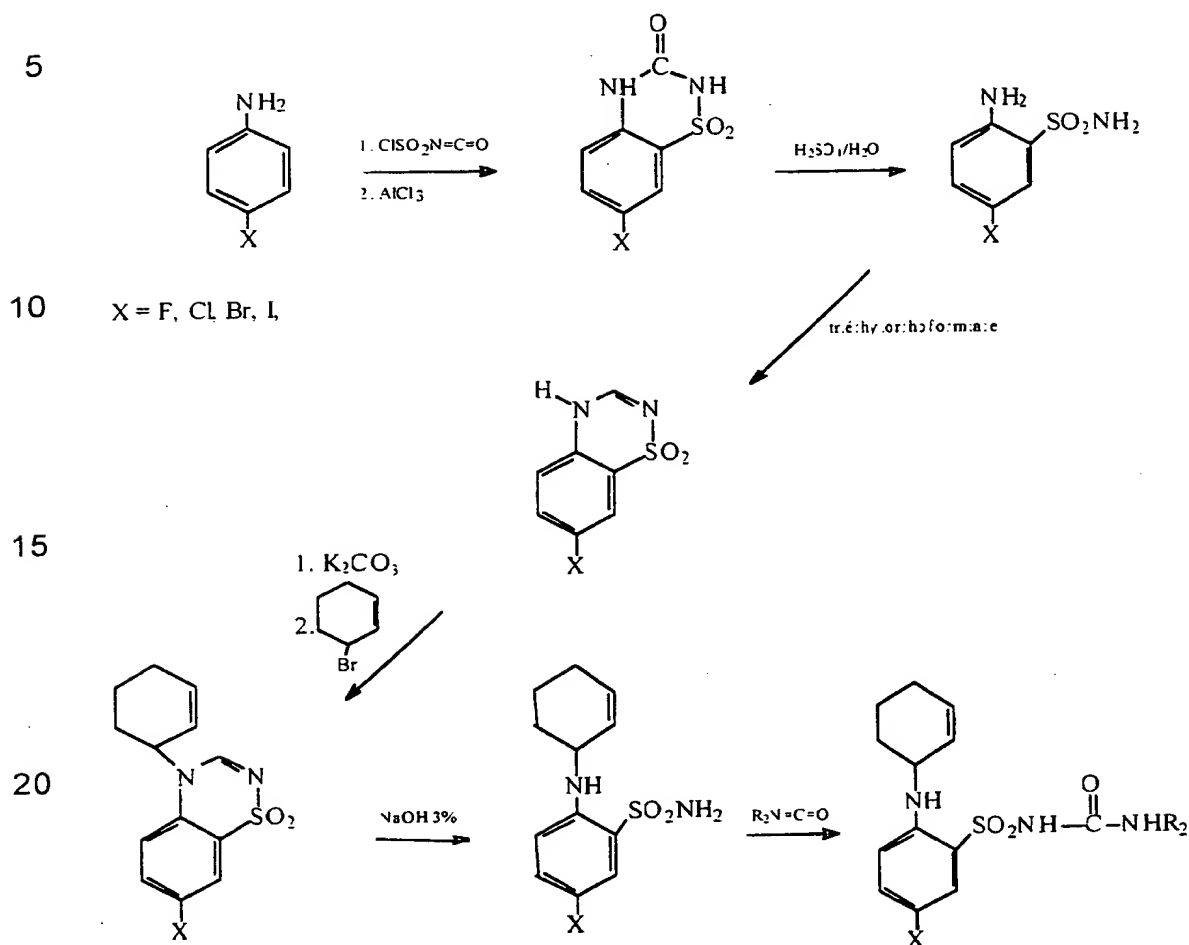
20 2.4.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-cyanobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 4-alkyl (ou aryl)-amino-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

25 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n°s 24; 43; 66; 97.

30

Schéma 3
Dérivés halogénobenzéniques



Dérivés halogénobenzéniques

30

L'aniline adéquate est mise en réaction avec un léger excès de chlorosulfonylisocyanate à une température de -5°C . Du chlorure d'aluminium est ensuite ajouté au milieu en vue d'obtenir le produit cyclisé suivant : 2,3-dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-

benzothiazidine 1,1-dioxyde. Ce dernier est hydrolysé par traitement en milieu sulfurique. L'aminosulfonamide est ensuite engagé dans une nouvelle réaction de cyclisation à l'orthoformiate de triéthyle. Le 7-halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde obtenu est alkylé en position 4 par le 3-bromocyclohexène en présence de 4 équivalents de carbonate potassique.

Le 2-(cyclohexène-2-yl)amino-5-halogénobenzènesulfonamide est ensuite généré par traitement à la soude. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

3.1.) 2,3-Dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On solubilise 0,07 mole de chlorosulfonylisocyanate dans 90 ml de nitrométhane préalablement refroidi à -5°C puis on ajoute goutte à goutte 50 ml d'une solution de nitrométhane contenant 0,06 mole d'amine adéquate. On ajoute goutte à goutte 0,097 mole de chlorure d'aluminium au milieu. La solution est chauffée à reflux 45 minutes puis versée sur glace. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement purifié par redissolution dans une solution aqueuse de bicarbonate sodique (5% m/vol) et reprécipitation par addition d'acide chlorhydrique 2N.

Rendement : 70-75%

C.C.M. : acétate d'éthyle 20/acide formique 5 gouttes.

3.2.) 2-Amino-5-halogénobenzènesulfonamides

On ajoute 0,01 mole de 2,3-dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.1.) à 100 ml d'un mélange acide sulfurique-eau (50/50). Le milieu réactionnel est porté à reflux une heure. Après refroidissement, la solution est amenée à pH 3 par de la soude à 30%. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 80-85%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

3.3.) 7-Halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

5 On solubilise 0,01 mole de 2-amino-5-halogénobenzènesulfonamide préparé en 5.2.) dans 25 ml d'orthoformiate de triéthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux une heure. Après refroidissement, le précipité est recueilli sur filtre, lavé et

10 séché.

Rendement : 50-60%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

15 3.4.) 4-(Cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On met en suspension 0,01 mole de 7-halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.3.) dans 300 ml d'acétonitrile contenant 0,04 mole de carbonate potassique. Le milieu réactionnel est

20 porté à reflux 30 minutes puis additionné de 0,04 mole de 3-bromocyclohexène. Le reflux est maintenu durant 4 heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le carbonate potassique en excès est recueilli sur filtre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est additionné de 50 ml de

25 méthanol porté à ébullition. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé et séché.

Rendement : 60-70%
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

30

3.5.) 2-(Cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogénobenzène-sulfonamides

- 5 On ajoute à 0,01 mole de 4-(cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.4.) 50 ml de soude à 3%. La suspension est portée à 60°C pendant douze heures. Au terme, la solution est amenée à pH 7 par de l'acide chlorhydrique 5 N. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 50-60%

C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique
5 gouttes.

- 10 3.6.) N-[(2-cyclohexèn-2-yl)-5-halogénobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 2-(cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogénobenzènesulfonamide comme matière première.

- 15 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :
n°s 68; 69; 70; 71; 72.

Le Tableau 1 donné ci-après se rapporte à la préparation d'une série de composés répondant à la formule générale (I).

Comme on l'a déjà précisé, les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques ainsi décrits sont intéressants dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane A₂ à différents niveaux et notamment :

Cardio-vasculaires et sanguins:

- Infarctus du myocarde,
- Formation de thrombus et lésions vasculaires,
- Troubles de l'hémostase,
- Athérosclérose,
- Artériosclérose,
- Ischémie myocardique,
- Hypertension artérielle.

Pulmonaires :

- Asthme,
- Bronchospasme,
- Hypertension pulmonaire.

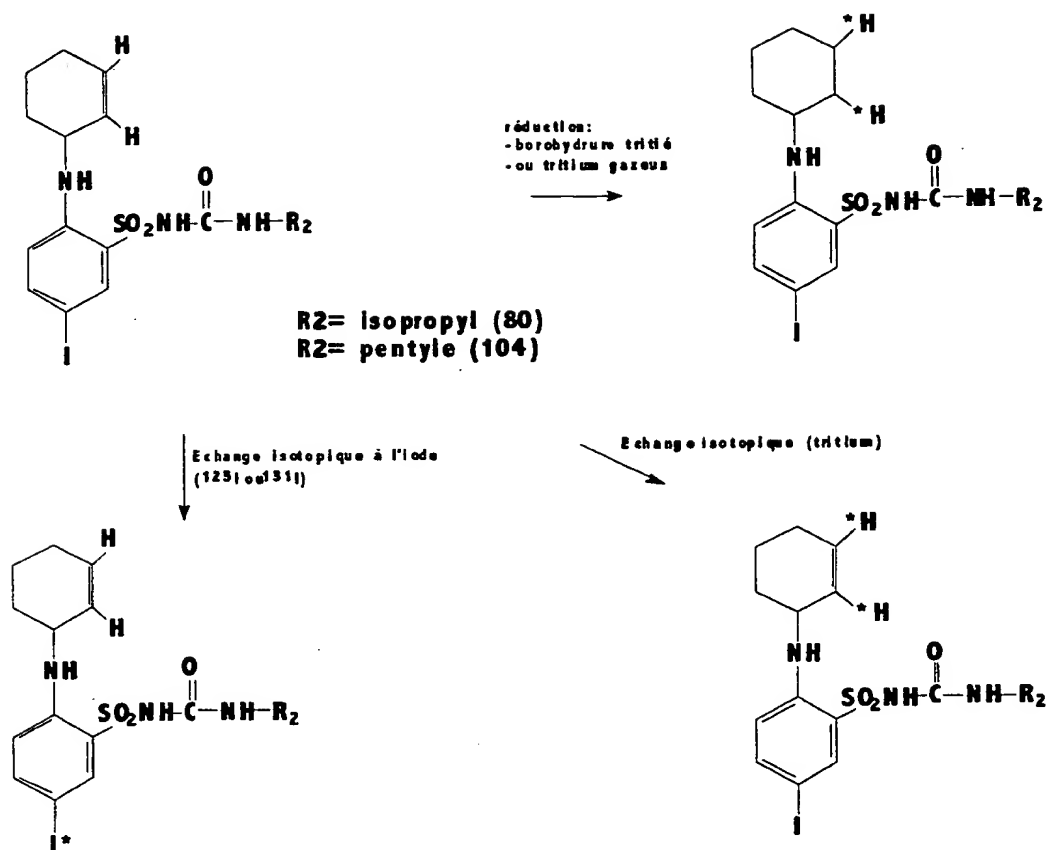
De la reproduction :

- Prééclampsie.

Rénaux :

- Hypertension rénale,
- Dysfonctionnement de la fonction rénale.

Les dérivés de l'invention sont également intéressants en vue de la conception d'un outil pharmacologique radiomarqué original des récepteurs au thromboxane A₂. Le schéma 6 suivant montre ce type d'application au départ des composés n°s 80 et 104 (Tableau 1).



5

Comme on peut le voir, deux techniques de marquage sont envisagées :

- Une technique de marquage au tritium (³H).
 - soit par réduction avec un réducteur tritié : (hydrogène tritié ou borohydrure tritié).
- soit par échange isotopique.
- Une technique de marquage à l'iode (¹²⁵I ou ¹³¹I) par échange isotopique.

Ce qui suit et les tableaux ci-après concernent des résultats de tests pharmacologiques réalisés sur un certain nombre de composés donnés dans le Tableau 1.

Pour opérer une première sélection, on a examiné la capacité de ces composés à déplacer de manière spécifique un ligand tritié, le [^3H] SQ-29.548, du récepteur au thromboxane A_2 des plaquettes humaines. Ce test de binding est, en effet, simple, rapide et permet ainsi une sélection du ou des produits qui possèdent une affinité marquée pour les récepteurs plaquettaires ($\text{TP}\alpha$) au thromboxane A_2 .

Le pouvoir antagoniste du TXA_2 des composés sélectionnés a été évalué par un test de mesure d'agrégation plaquettaire induite par le U-46619 (agoniste stable du thromboxane A_2) ou l'acide arachidonique.

Deux tests sur musculature lisse ont permis de confirmer le pouvoir antagoniste sur les récepteurs $\text{TP}\alpha$ du thromboxane A_2 . En effet, on a estimé la capacité des composés sélectionnés lors du binding à prévenir la contraction du fundus de rat induite par l'U-46619 et à relaxer l'aorte de rat précontractée par ce même agoniste stable du TXA_2 .

Tous les résultats sont exposés en parallèle avec ceux de deux antagonistes du thromboxane A_2 décrits dans la littérature et qui ont fait l'objet d'études cliniques approfondies : le sulotroban et la SQ-29.548.

Le SQ-29.548 et le U-46619 sont respectivement l'acide [15-[1- α ,2- β (5Z),3- β ,4- α]-7-[3-[[2-[phénylamino)-carbonyl]hydrazino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque et la 9,11-didésoxy,11- α ,9- α -époxy-méthanoprostaglandine F_{2a} .

Les matériels et méthodes utilisés pour les tests pharmacologiques sont ceux décrits dans la littérature.

TABLEAU 2

Liaison au récepteur du thromboxane A₂ des plaquettes humainesRésultats du test de binding sur plaquettes humaines

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (nM)
Sulotroban	55,6	16,5	1100
SQ-29.548	100	72,0	23,2
1	93,6	68,0	
2	67,7		
3	20,1		
4	50,0		
5	72,1		
6	29,8		
7	42,9		
8	33,0		
9	15,4		
10	57,7		
11	63,7		
12	67,2		
13	97,7	60,3	
14	92,9	34,0	
15	81,0	16,6	
16	100	46,1	
17	100	88,0	22,7
18	100	88,9	24,2
19	97,8	93,3	3,96
20	1,6		
21	92,2	44,2	
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

5

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (nM)
22	100	84,1	41,7
23	95,5	62,9	
24	73,7		
25	100	95,2	10,5
26	94,3	93,3	16,9
27	79,6		
28	81,9	39,6	
29	97,4	95,4	7,8
30	95,1	80,8	
31	80,5	42,2	
32	86,7	46,0	
33	86,6	52,4	
34	77,3		
35	45,0		
36	75,6		
37	72,3		
38	77,2		
39	74,5		
40	94,4	63,0	26,9
41	75,9		
42	92,3	50,5	
43	50,0		
44	80,2	51,3	

45	79.9	50.4	
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

5

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (nM)
46	1,4		
47	98,7	89,4	
48	51,9		
49	98,3	94,9	2,0
50	95,7	76,0	
51	64,7		
52	99,0	93,9	2,8
53	36,5		
54	91,7		
55	98,2	93,3	3,4
56	0,0		
57	67,0		
58	83,2		
59	92,2		
60	79,1		
61	98,6	94,8	1,1
62	3,7		
63	7,5		
64	57,8		
65	46,6		
66	49,6		
67	98,3	95,8	1,3
68	93,2	67,4	

69	13,2		
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-6} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (nM)
70	63,8		
71	77,8		
72	86,5	52,7	
73	98,3	95,6	1,2
74	90,9		
75	93,1		
76	97,6	93,5	3,5
77	79,4		
78	95,3	71,6	4,2
79	96,6		
80	98,6	97,9	2,4
81	93,3	65,0	57,8
82	98,5	98,0	4,5
83	98,5	92,7	4,5
84	96,9	73,7	23,9
85	92,9	42,5	107,2
86	98,4	94,3	1,83
87	95,6	76,0	18,1
88	95,4	82,0	16,2
89	96,6	83,5	11,5
90	96,9	88,6	5,46
91	97,3	90,8	3,31
92	98,8	95,2	1,62
Déviation standard <5%			

TABLEAU 2 (suite)

Composé numéro	Test de binding		
	10^{-5} M : (%) ¹ affinité	10^{-7} M : (%) ¹ affinité	IC 50 ² (nM)
93	97.9	90.2	7.8
94	98.4		2.82
95	98.5		1.45
96	92.3		43.95
97	89.7		98.48
Déviation standard <5%			

5 ¹ Affinité : Exprime le pourcentage de [³H]SQ-29.548 spécifiquement déplacé par le composé examiné.

² IC 50 : Exprime les concentrations requises pour déplacer 50% de [³H]SQ-29.548 lié aux récepteurs TP α .

10 Test selon :

Cozzi P., Giordani A., Menichincheri M., Pillan A., Pinciroli V., Rossi A., Tonani R., Volpi D., Tamburin M., Ferrario R., Fusar D., Salvati P.,
- Agents combining thromboxane receptor antagonism with thromboxane synthase inhibition : [[[2-(1H-imidazol-1-

15 yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic acids. - *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 3588-3604.

TABLEAU 3 : Agrégation plaquettaire
Résultats du test d'agrégation plaquettaire sur plaquettes humaines

Composé	Test d'agrégation plaquettaire	
	Acide arachidonique IC 50 ¹ (µM)	U-46.619 IC 50 ¹ (µM)
Sulotroban	11,7	10,5
SQ-29.548	0,035	0,034
18	0.36	0,48
Déviation standard <5%		

- 5 ¹IC 50 : Exprime les concentrations requises pour réduire de 50% l'agrégation plaquettaire induite par 0,6 nM d'acide arachidonique (AA) ou par 30 nM de U-46619.

Test décrit selon :

- 10 Born G.V.R., Cross M. J., - The aggregation of blood platelets. - *J. Physiol.*, **1963**, 168, 178-195.
- Tsuyoshi T., Masayuki Y., Shuichi W., Kazuhiro K., Takashi Y., - Design, synthesis, and pharmacology of 3-substituted sodium azulene-1 sulfonates and related compounds : Non-prostaboid thromboxane A₂
- 15 receptor antagonists. - *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 791-800.

TABLEAU 4 : Contraction de l'aorte de rat
Résultats du test de contraction d'aorte de rat

Composé	Test de contraction d'aorte de rat IC 50 ¹ (nM)
Sulotroban	$1.6 \cdot 10^3$
SQ-29.548	31,8
17	1,38
18	1,21
22	37,6
25	19,7
29	20,6
40	17,7
Déviation standard <5%	

5 ¹IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50% l'intensité du tonus musculaire de l'aorte de rat induit par le U-46619 (0,03 µM).

Test décrit selon :

10 de Tullio P., Pirotte B., Lebrun P., Fontaine J., Dupont L., Antoine M. H., Ouedraogo R., Khelili S., Maggetto C., Masereel B., Diouf O., Podona T., Delarge J., 3-and-4-substituted 4H-pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxides as potassium channels openers : synthesis pharmacological evaluation, and structure-activity relationships. - *J. Med. Chem.*, **1996**, 39,
 15 937-948.

TABLEAU 5 : Contraction de fundus de rat
Résultats du test de prévention de contraction de fundus de rat

Composé	Test de prévention de contraction de fundus de rat IC 50 ¹ (μM)
Sulotroban	0,83
SQ-29.548	0.18
18	0.07
Déviation standard <5%	

5

¹IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50% l'amplitude maximale de la contraction induite par 5 μg de U-46619.

Test décrit selon :

10 Harris N., Greenberg R., Phillips M. B., Michel I. M., Goldenberg H. J., Haslanger M. F., Steinbacher T.E., - Effects of SQ-27,427, a thromboxane A2 receptor antagonist, in the human platelet and isolated smooth muscle. - *Eur. J. Pharmacol.*, **1984**, 103, 9-18.

15

TABLEAU 1

Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment (en%)
1	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	isopropyle	153-155	74,6
2	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclopentyle	isopropyle	141-143	72,3
3	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-tolyle	isopropyle	170-172	62,0
4	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclopentyle	cyclohexyle	172-174	51,5
5	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	cyclohexyle	179-181	58,7
6	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-tolyle	cyclohexyle	175-177	33,7
7	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	isopropyle	168-170	32,2
8	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cycloheptyle	isopropyle	153-155	46,0
9	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclooctyle	isopropyle	148-150	36,2
10	1.6.2.	NO ₂	NH	NH	CH-NO ₂	m-tolyle	cyclohexyle	176-178	46,5
11	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	m-tolyle	isopropyle	134-136	60,8
12	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyle	isopropyle	146-148	66,5
13	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	149-151	70,1
14	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	isopropyle	140-142	34,4
15	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclooctyle	isopropyle	160-162	52,5
16	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	cyclohexyle	167-169	40,8

TABLEAU 1 (SUITE)

Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment, (en%)
17	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	cyclohexyle	181-183	50,2
18	1.5.2.	NO ₂	NH	---	N-CN	m-toluyle	[homopipéridino]	161-163	5,4
19	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	m-toluyle	tert-butyle	81-83	75,2
20	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	propyle	isopropyle	138-140	80,8
21	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	benzyle	isopropyle	144-146	74,3
22	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	cyclohexyle	174-176	48,8
23	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	cyclohexyle	150-152	45,4
24	2.4.	CN	NH	NH	O	m-toluyle	isopropyle	133-135	28,3
25	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	tert-butyle	135-137	68,2
26	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	tert-butyle	136-138	61,3
27	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	éthyle	163-164	72,2
28	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	éthyle	153-155	74,3
29	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	tert-butyle	147-149	70,2
30	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-toluyle	isopropyle	109-111	74,3
31	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	phényle	allyle	150-152	53,2
32	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	allyle	152-154	56,3

TABLEAU 1 (SUITE)

Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment (en%)
33	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cycloheptyle	allyle	138-140	58,2
34	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	allyle	159-161	47,3
35	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	propyle	isopropyle	151-153	72,7
36	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	benzyle	isopropyle	149-151	62,8
37	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclopentyle	isopropyle	156-158	68,9
38	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	isopropyle	149-151	63,7
39	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyle	éthyle	162-164	62,4
40	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cycloheptyle	cyclohexyle	172-174	38,3
41	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclooctyle	cyclohexyle	177-179	30,3
42	1.4.	NO ₂	NH	NH	S	cyclohexyle	furfuryle	168-169	27,2
43	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyle	isopropyle	148-150	32,3
44	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclooctyle	éthyle	154-155	60,8
45	1.7.	NO ₂	NH	O	O	cyclopentyle	éthyle	147-149	27,4
46	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	caproyle	isopropyle	132-134	25,8
47	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	adamantyle	tert-butyle	169-171	54,3
48	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclododécyle	isopropyle	162-164	50,8

TABLEAU 1 (SUITE)

Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment (en%)
49	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,3-diméthylphényle	isopropyle	146-148	28,3
50	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-toluyle	isopropyle	132-134	70,8
51	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	m-toluyle	tert-butyle	180-182	25,3
52	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-toluyle	tert-butyle	90-92	71,4
53	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3-carboxyphényle	isopropyle	167-169	24,2
54	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	norbornyle	isopropyle	177-179	48,3
55	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	norbornyle	tert-butyle	111-113	45,4
56	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	tert-butyle	isopropyle	165-167	58,3
57	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	hexyle	isopropyle	126-128	75,4
58	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	adamantyle	isopropyle	179-181	43,8
59	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	hexyle	tert-butyle	112-114	72,8
60	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	décyle	isopropyle	99-101	58,3
61	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	pentyle	138-140	60,2
62	1.3.	NO ₂	---	NH	O	[morpholino]	isopropyle	183-185	28,3
63	1.3.	NO ₂	---	NH	O	[morpholino]	tert-butyle	172-174	25,4
64	1.3.	NO ₂	---	NH	O	[homopipéridino]	isopropyle	110-112	22,1

TABLEAU 1 (suite)

Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment (en%)
65	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	phényle	178-180	27,4
66	2.4.	CN	NH	NH	O	norbornyle	isopropyle	149-151	24,7
67	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-toluyle	tert-butyle	126-128	64,3
68	3.6.	NO ₂	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	156-158	23,8
69	3.6.	F	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	127-129	12,8
70	3.6.	Cl	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	132-134	15,3
71	3.6.	Br	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	143-145	18,4
72	3.6.	I	NH	NH	O	2-cyclohexényle	isopropyle	148-150	17,6
73	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,3-diméthylphényle	tert-butyle	159-161	24,8
74	1.5.2.	NO ₂	NH	NH	N-CN	cyclohexyle	tert-butyle	192-194	35,8
75	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (rac.)	isopropyle	108-110	38,4
76	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (rac.)	tert-butyle	146-148	35,2
77	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (S)	isopropyle	108-110	28,3
78	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (S)	tert-butyle	113-115	25,4
79	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (R)	isopropyle	108-110	23,1
80	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	1-phényléthyle (R)	tert-butyle	113-115	22,8

TABLEAU 1 (SUITE)

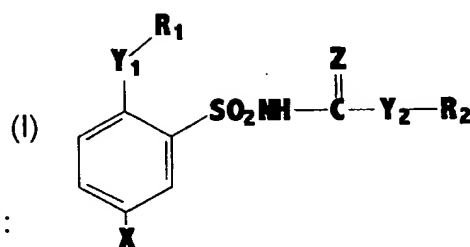
Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment (en%)
81	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	propyle	137-139	78,8
82	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	butyle	158-160	72,1
83	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	hexyle	115-117	70,8
84	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	heptyle	117-119	76,3
85	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	cyclohexyle	octyle	93-95	65,4
86	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4,6- triméthylphényle	isopropyle	170-172	20,8
87	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3,4-diméthylphényle	isopropyle	149-151	35,4
88	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	3,5-diméthylphényle	isopropyle	147-149	18,8
89	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,5-diméthylphényle	isopropyle	148-150	27,3
90	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4-diméthylphényle	isopropyle	162-164	35,4
91	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,6-diméthylphényle	isopropyle	148-150	20,2
92	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	2,4,6- triméthylphényle	pentyle	146-148	18,2
93	3.6.	I	NH	NH	O	2-cyclohexényle	pentyle	148-150	14,3
94	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	o-toluyle	pentyle	127-129	68,4

TABLEAU 1 (SUITE)

Compo- sé numéro	Procédé de synthèse	X	Y ₁	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	PF, °C	Rende- ment (en%)
95	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	p-toluyle	penyle	146-148	70,1
96	1.3.	NO ₂	NH	NH	O	m-toluyle	penyle	129-131	71,2
97	2.4.	CN	NH	NH	O	cyclohexyle	penyle	144-146	27,8

REVENDEICATIONS

1.- Dérivé de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y₁ représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y₂ représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO₂;

et

R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R₁ et/ou R₂ forment avec Y₁ et/ou Y₂ un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé

à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, Y₁ représente un groupe amine secondaire (-NH-), Y₂ représente un groupe -NH, Z un oxygène, R₂, un isopropyle et R₁ un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phenyle et

cyclooctyle) et à l'exception du N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBENZENE)SULFONYL] N'-ISOPROPYL UREE ;

5 2.- Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X représente groupe nitro, cyano, bromo, iodo.

3.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que Y₁ représente un groupe -NH et Y₂ représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène.

10 4.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un groupe éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle, amyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle, 2-cyclohexényle, 15 m-toluyle, o-toluyle, p-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle; caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-diméthylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phényléthyle.

20 5.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R₂ et Y₂ forment un groupe homopipéridino.

6.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R₁ et Y₁ forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

25 7.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est constitué par un sel choisi dans le groupe formé par les sels sodiques, les sels potassiques et les sels d'acides aminés tels que lysine, arginine.

30 8.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :
la N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-tert-butyl urée,
la N-cyano-N'-[(2-métatoluylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]homopipéridinoamidine,

la N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée,
et

la N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

5 9.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de sulfonamide benzénique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8 en mélange avec un excipient pharmaceutique acceptable et éventuellement d'autres agents thérapeutiques.

10 10.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A₂, tel que, par exemple, celles aux niveaux cardio-vasculaire et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux.

15 11.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, comme outil pharmacologique radiomarké des récepteurs au thromboxane A₂.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No

PCT/EP 00/00225

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C311/58 C07C311/51 C07C311/59 C07C311/60 C07C311/64
C07C317/36 C07C335/42 C07D295/08 C07D295/21 C07D307/66
A61K31/18 A61K31/64

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 044 807 A (CIBA-GEIGY) 27 janvier 1982 (1982-01-27) composés de formule VII, (X-A) _m = 2-O-CH ₂ CH=CH ₂ ; R ₁ = F, Br ---	1, 4
A	P. WANGEMANN, ET AL.: "Chloride-channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Structure activity relationship" PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 407, Suppl. 2, 1986, pages S128-S141, XP002114292 Springer Verlag, Berlin., DE ISSN: 0031-6768 composé 169 --- -/--	1

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De demande internationale No

PCT/EP 00/00225

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>M. WITTNER, ET AL.: "Analogues of torasemide - structure function realtionships - experiments in the thick ascending limb of the loop of Henle of rabbit nephron"</p> <p>PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY,</p> <p>vol. 408, no. 1, janvier 1987 (1987-01), pages 54-62, XP002114293</p> <p>Springer Verlag, Berlin., DE</p> <p>ISSN: 0031-6768</p> <p>composés 35-37</p> <p>----</p>	1
A	<p>DE 40 41 780 A (BOEHRINGER MANNHEIM)</p> <p>25 juin 1992 (1992-06-25)</p> <p>le document en entier</p> <p>----</p>	10
A	<p>EP 0 365 183 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES) 25 avril 1990 (1990-04-25)</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International No

PCT/EP 00/00225

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0044807	A	27-01-1982	CH 657849 A	30-09-1986
			AT 16555 T	15-12-1985
			AT 17431 T	15-02-1986
			AT 4526 T	15-09-1983
			AU 545208 B	04-07-1985
			BG 60335 B	27-05-1994
			BG 61518 B	31-10-1997
			BR 8104617 A	06-04-1982
			BR 8104618 A	06-04-1982
			BR 8104619 A	06-04-1982
			CA 1330438 A	28-06-1994
			CA 1205482 C	03-06-1986
			CA 1205482 A	03-06-1986
			CS 224000 B	25-11-1983
			CY 1438 A	10-03-1989
			DD 215461 A	14-11-1984
			DD 220601 A	03-04-1985
			DE 3160818 D	06-10-1983
			DE 3172974 D	02-01-1986
			DE 3173493 D	27-02-1986
			DK 2392 A,B,	08-01-1992
			DK 144190 A,B,	13-06-1990
			DK 189391 A,B,	20-11-1991
			DK 318681 A,B,	18-01-1982
			EG 15401 A	30-08-1992
			EP 0044808 A	27-01-1982
			EP 0044809 A	27-01-1982
			ES 504013 D	16-03-1983
			ES 8304553 A	01-06-1983
			ES 518258 D	16-01-1984
			ES 8401950 A	01-04-1984
			GR 74308 A	22-06-1984
			KE 3819 A	05-08-1988
			KR 8500495 B	11-04-1985
			MX 170994 B	24-09-1993
			MX 170995 B	24-09-1993
			MX 6981 E	19-01-1987
			MY 58186 A	31-12-1986
			MY 13887 A	31-12-1987
			NZ 197733 A	09-11-1984
			PH 18233 A	03-05-1985
			RO 83456 A	21-02-1984
			TR 21355 A	18-04-1984
			US 4510325 A	09-04-1985
			US 4476321 A	09-10-1984
			US 4419121 A	06-12-1983
			US 4514212 A	30-04-1985
			US 4444583 A	24-04-1984
			US 4561878 A	31-12-1985
			US 4537619 A	27-08-1985
DE 4041780	A	25-06-1992	AT 121076 T	15-04-1995
			AU 662308 B	31-08-1995
			AU 9088991 A	22-07-1992
			CA 2098929 A	25-06-1992
			DE 59105207 D	18-05-1995
			WO 9211234 A	09-07-1992
			EP 0564499 A	13-10-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. de Internationale No

PCT/EP 00/00225

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 4041780 A		FI 932895 A	23-06-1993
		HU 68720 A	28-07-1995
		JP 6503822 T	28-04-1994
		MX 9102772 A	01-06-1992
		NZ 241117 A	25-11-1994
		PT 99924 A	29-01-1993
		US 5446065 A	29-08-1995
		ZA 9110040 A	28-10-1992
EP 0365183 A	25-04-1990	AT 85608 T	15-02-1993
		AU 621667 B	19-03-1992
		AU 4257889 A	12-04-1990
		DE 68904863 D	25-03-1993
		DE 68904863 T	24-06-1993
		DK 496089 A	11-04-1990
		ES 2054020 T	01-08-1994
		JP 2157258 A	18-06-1990
		PT 91931 A, B	30-04-1990
		US 5280043 A	18-01-1994
		ZA 8907660 A	26-09-1990

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire de195	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/EP 00/ 00225	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/01/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 15/01/1999
Déposant UNIVERSITE DE LIEGE et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation
09/488930
5020

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9

Applicant's or agent's file reference del95	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/00225	International filing date (day/month/year) 12 January 2000 (12.01.00)	Priority date (day/month/year) 15 January 1999 (15.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 311/58		
Applicant UNIVERSITE DE LIEGE		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input checked="" type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26 June 2000 (26.06.00)	Date of completion of this report 14 February 2001 (14.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00225

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 2-33, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 1,36, filed with the letter of 29 November 2000 (29.11.2000),
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1(part),2-7,8(part), as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1(part),8(part),9-11, filed with the letter of 29 November 2000 (29.11.2000),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/7-7/7, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00225

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 11

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present Authority considers that the subject matter of Claim 11 falls under the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, there will be no opinion as to whether or not the subject matter of said claim is industrially applicable (PCT Article 34(4)(a)(i)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Amended Claims 1-11 are novel (PCT Article 33(2)) over document EP-A-0 044 807 (D1). None of the documents cited in the international search report describes the present subject matter.

Moreover, Claims 1-11 can be considered to be inventive (PCT Article 33(3)), since the subject matter of the present application, i.e. the use of benzene sulphonamide derivatives and the salts thereof for preparing a drug for treating and/or preventing diseases involving thromboxane A₂ and as radiolabelled pharmacological tools for thromboxane A₂ receptors, and pharmaceutical compositions containing said derivatives, were not suggested by any of the documents cited in the search report.

There is no single PCT criterion for assessing the industrial applicability of Claims 10 and 11. Patentability may also depend on the wording of the claims. The European Patent Office, for example, does not recognise the industrial applicability of the subject matter of claims to the medical use of a known compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The expression "for example" (Claim 10) is unclear (PCT Article 6).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

BEST AVAILABLE COPY

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 août 2000 (15.08.00)	
Demande internationale no PCT/EP00/00225	Référence du dossier du déposant ou du mandataire del95
Date du dépôt international (jour/mois/année) 12 janvier 2000 (12.01.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 15 janvier 1999 (15.01.99)
Déposant DELARGE, Jacques etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

26 juin 2000 (26.06.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Charlotte ENGER
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<p align="center">BENZENE-SULPHONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USES INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT</p>
--

1) EP 0 604 852 A HOECHST

2,4-Substituierte 5-(N-substituierte-Sulfamoyl)-Benzoylguanidine, als Antiarrhythmika, Inhibitoren der Proliferationen von Zellen, und Inhibitoren des Natrium-Protonen-Antiporters.

Page 9, ligne 17 :

„b) 3-(Cyclohexyl-carbamoyl-suffamoyl)-4-phenoxy-benzoesäure-methylester“

2) EP 0 101 407 A CIBA-GEIGY

Verfahren zur Herstellung von herbiziden und pflanzenwuchsregulierenden Sulfonylharnstoffen und neue Sulfonycarbamate als Zwischenprodukte.

Compound Nr 2

3) EP 0 044 807 A CIBA-GEIGY

N-Phenylsulfonyl-N'-pyrimidinyl-und-triazinylharnstoffe.

Compound Nr 7. (VII)

4) A. SCHLEBE, ET AL. : „Acidität und thermodynamische Metallkomplexstabilität von Arylsulfonylthioharnstoffen“

JOURNAL Für PRAKTISCHE CHEMIE,

vol. 333, n°3, 1991, pages 501-503,

XP002114291

Leipzig, DE

ISSN 0021-8383

Compounds 4, 5, 7, 8

5) P. WANGEMANN, ET AL. : “Chloride-channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Structure activity relationship”

PFLUEGERS ARCHIV – EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY,

Vol. 407, Suppl. 2, 1986, pages S128-S141,

XP002114292

Springer Verlag, Berlin, DE

ISSN : 0031-6768

Compound 169

THIS PAGE BLANK (USPTO)

6) M. WITTNER, ET AL. : "Analogues of torasemide – structure function relationships – experiments in the tick ascending limb of the loop of Henle of rabbit nephron"
PFLUEGERS ARCHIV – EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY,
Vol.408, n°1, janvier 1987 (1987-01), pages 54-62, XP002114293
Springer Verlag, Berlin, DE
ISSN : 0031-6768

Compounds 35-37.

7) CHEMICAL ABSTRACTS, vol.77, n°21,
20 novembre 1972 (1972-11-20)
Columbus, Ohio, US ;
Abstract n° 139569a,
F. HASSAN, ET AL. : « Synthesis of new p-hydroxybenzoic acid sulphonyl urea derivatives
as potential hypoglycaemic agents”
Page 404;
XP002114294

Abstract

& DATABASE CAPLUS Online
Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US
CA 77:139569,
XP002114295

Compounds with RN 38499-97-7 38499-98-8 38499-99-9 38500-00-4 38500-01-5
38500-02-6 38500-03-7 38500-04-8 38500-05-9 38500-06-0
38500-07-1 38500-08-2 38500-09-3 38500-10-6 38500-11-7

& UNITED ARAB REPUBLIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES,
Vol.12, n°1, 1971, pages 25-33.

THIS PAGE BLANK (USPTO)